

## **Detección de errores potenciales de prescripción de carboplatino mediante validación farmacéutica**

### **Detection of potential prescription errors of carboplatin by pharmaceutical validation**

**María Antonieta Arbesú Michelena<sup>I</sup>; Samira Proveyer Derich<sup>II</sup>; Ramón Ropero Toirac<sup>III</sup>; Blas Alejandro Fente Caballero<sup>IV</sup>; Adalgisa Cruzata Rittoles<sup>V</sup>**

<sup>I</sup>Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacia Clínica. Asistente. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Doctora en Estomatología. Especialista de I Grado en Bioquímica. Profesora Auxiliar. Aspirante a Investigadora. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Licenciado en Ciencias Químicas. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>V</sup>Licenciada en Enfermería. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

Las fallas en alguno de los procesos de la farmacoterapéutica podrían ser un riesgo potencial para que se cometan errores que puedan provocar daños en el paciente. Por este motivo todo servicio que aplique terapéutica citostática a sus pacientes debe establecer un procedimiento de validación de sus procesos, comenzando por la prescripción. En el presente trabajo se realizó un análisis del comportamiento de este proceso en las prescripciones que incluyeron el carboplatino, citostático cuyos efectos adversos son en general, frecuentes, moderadamente importantes y cuyas dosis deben ser ajustadas individualmente teniendo en cuenta el aclaramiento estimado y el área bajo la curva. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de identificar las deficiencias en el transcurso de la validación farmacéutica de este fármaco, incluido en los esquemas de tratamientos de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón. Fueron seleccionadas 45 órdenes médicas de pacientes comprendidos en grupos de edades mayores de 51 años, con comportamiento similar en uno y otro sexo y en los cuales predominó el cáncer de pulmón de células no

pequeñas. Prevalcieron los errores sin daño de tipo B (64), seguidos de los errores sin daño tipo C (21). Los errores potenciales de tipo A se presentaron con una frecuencia de 26 oportunidades, en 8 de ellas no se indicó el área bajo la curva y en 18 no hubo cambio de dosis en los diferentes ciclos. Se concluye que el proceso de validación farmacéutica es vital para prevenir que los errores en la prescripción lleguen al paciente.

**Palabras clave:** Errores de prescripción, citostáticos, validación farmacéutica.

---

## ABSTRACT

All failures in some of the pharmacotherapy processes could be a potential risk to make mistakes that could to provoke damages in the patient. Thus, all service applying a cytostatic therapy to its patients must to establish a validation procedure of processes, beginning by prescription. In present paper an analysis of behavior of this process in the prescriptions was made including the carboplatin, cytostatic agent whose adverse effects are in general frequent, moderately significant and whose doses must to be adjusted taking into account the estimated clearance and the area under curve. The aim of present paper was to conduct a retrospective and descriptive study to identify the deficiencies during the pharmaceutical validation of this drug, included in the schemes of chemotherapy treatment in patients presenting with lung cancer. A total of 45 medical prescriptions were selected from patients aged over 51 with a similar behavior in both sexes where the non-small cells lung cancer was predominant, prevailing the error without type B damage (64) followed by error without type C damage (21). The potential type A errors were present in 26 opportunities; in eight of them the area under the curve was not signaled and in 18 there was not a dose change during the different cycles. We conclude that the pharmaceutical validation process is essential to avoid that the errors in prescription to reach patient.

**Key words:** Prescription's errors, cytostatic agents, pharmaceutical validation.

---

## INTRODUCCIÓN

La farmacoterapéutica oncológica posee características específicas dadas en el estrecho margen terapéutico que poseen, la casi nula especificidad sobre el sitio de acción y la forma de administración (tanto por la vía, como por esquemas múltiples).<sup>1</sup>

Las mezclas intravenosas citostáticas constituyen preparaciones que requieren de técnicas de elaboración asépticas y de un adecuado aseguramiento de la calidad, porque cada una de ellas son formulaciones individualizadas e irrepetibles para cada paciente; lo que solo se consigue con la promoción de una buena validación de los procesos y de las prescripciones médicas.<sup>1</sup>

Los errores de medicación son multifactoriales; pueden originarse durante los procesos de prescripción, transcripción, dispensación, preparación y administración de cualquier fármaco. Cuando existen fallas en la validación de alguno de los procesos de

---

la farmacoterapéutica, se corre el riesgo de que se cometan errores que pueden llegar al paciente y provocarle o no un daño a este. Por tal motivo y por su carácter multidisciplinario todo servicio que aplique terapéutica citostática a sus pacientes, debe establecer un procedimiento de validación de sus procesos e imprescindiblemente debe hacerlo en la prescripción, como eslabón fundamental en la cadena farmacoterapéutica.<sup>2</sup>

El carboplatino (DOE) es un antineoplásico del grupo de los complejos de platino que actúa específicamente durante la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular. Como agente electrofílico que es, reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en el proceso de replicación del ADN. Se indica asociado o no a otros quimioterápicos, en carcinomas de ovario avanzado de origen epitelial, de pulmón de células pequeñas, epidermoide de cabeza y cuello. Su perfil de seguridad es similar al de cisplatino, pero la frecuencia de nefrotoxicidad es menor. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis superiores a 400 mg/m<sup>2</sup> superficie corporal. Puesto que la toxicidad por carboplatino es dependiente de la dosis, la sobredosificación puede ocasionar la aparición de efectos adversos como trombocitopenia, lo que llevaría a una reducción de dosis, en ciclos sucesivos.<sup>3-5</sup>

Las dosis han de ajustarse individualmente, según el aclaramiento estimado y el área bajo la curva (AUC). La ecuación de Calvert es la fórmula usada más frecuentemente para la dosificación de carboplatino: Dosis (mg) = AUC (mg mL<sup>-1</sup> min) x [GFR (mL min<sup>-1</sup>) + 25].<sup>3,4</sup> El cálculo de la tasa de filtración renal (GFR), ha sido utilizada por varios autores. Quienes más se han aproximado, son los que lo han hecho mediante la determinación del aclaramiento de creatinina (Cl Cr) por diferentes fórmulas. En la práctica clínica, la fórmula de Cockcroft-Gault es la más utilizada para el cálculo de la GFR. En esta ecuación aparecen 2 variables (peso y Crs) que dependen de la composición corporal del paciente, por ello, los pacientes con sobrepeso o caquécticos con bajos valores de creatinina, son los que tienen más riesgo de sufrir dosificaciones inapropiadas de carboplatino.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis retrospectivo de las prescripciones que incluyeron el carboplatino en los esquemas de tratamientos de las localizaciones de cáncer de pulmón, durante sus ciclos de quimioterapia, para conocer las deficiencias en el transcurso de la validación farmacéutica.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, que revisó todas las prescripciones de los esquemas con carboplatino en la localización de cáncer de pulmón, que contaran como primicia haber comenzado su tratamiento fármaco-oncológico durante el segundo semestre del 2009 en la Sala de Quimioterapia Ambulatoria del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). De igual forma se revisó base de datos de la validación farmacéutica en la unidad de mezclas citostáticas. Las variables estudiadas fueron: grupo de edades (40 a 59; más de 60 años), sexo, tipo de tumor de pulmón (carcinoma de células no pequeñas, epidermoide, adenocarcinoma [células grandes], carcinoma de células pequeña), etapa clínica, esquema terapéutico, número de ciclos administrados, peso, talla, superficie corporal (SC), área bajo la curva (AUC) y variaciones de las dosis por ciclo; esta última como variable dicotómica (Sí o No). Se cuantificaron los problemas detectados y se clasificaron por categoría de gravedad de los errores, según la clasificación de Otero y otros.<sup>2</sup> Los resultados se agruparon en tablas para su mejor comprensión.

## RESULTADOS

El total de órdenes revisadas ascendió a 53, de las que se seleccionaron 45 por existir 8 con indicaciones de otros fármacos diferentes al carboplatino.

En las revisiones realizadas el comportamiento del sexo fue muy similar; correspondió a las mujeres 23, mientras que en los hombres fue de 22. En relación con el grupo de edades se presentó un predominio de los mayores de 51 años (41 pacientes), no existió ninguno con menos de 40 años y hubo un caso donde no se refiere la edad del paciente (tabla 1).

**Tabla 1.** Número de casos según grupo de edades y sexo

Grupos de edades	Sexo femenino	Sexo masculino	Total
41-59	10	7	17
Más 60 años	12	15	27
No referida	1	0	1
Total	23	22	45

En el estudio se observa que predominó la clasificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas con 25 casos y la etapa IV con 12 personas. En relación con los esquemas prescritos se indicaron la combinación carboplatino/etopósido como la más representada, seguida de la carboplatino/vinblastina (26 y 16 respectivamente); solo en 3 se indicó carboplatino/paclitaxel. De igual forma el número de ciclos administrados puede variar desde 1 hasta 6. El comportamiento en las prescripciones revisadas fue el siguiente: en 18 de las órdenes, fueron de 4 ciclos y en otras 6 órdenes se administró un solo ciclo.

La tabla 2 relaciona los 111 problemas detectados durante la prescripción, que recayeron fundamentalmente en no referir en la misma la etapa clínica, lo que ocurrió en 26 de los casos, mientras que en 12 no se anotó el peso y en 18 la talla. Como datos más relevantes se puede apuntar que en 18 oportunidades, no hubo variación de las dosis en los diferentes ciclos y que en 19 prescripciones no existió adhesión a las guías de tratamiento del INOR.

**Tabla 2.** Relación de los ítems identificados como problemas al realizar la validación de las prescripciones

Problemas detectados	Correcto	No refieren	Clasificación error
Edad	44	1	Error sin daño B
Clasificación del tumor	38	7	Error sin daño B
Etapas	19	26	Error sin daño B
Peso	33	12	Error sin daño B
Talla	27	18	Error sin daño B
SC	43	2	Error sin daño C
AUC	37	8	Error potencial A
Adhesión a las guías de tratamiento	26	19	Error sin daño C
Variaciones de las dosis*	21	18	Error potencial A
Total	288	111	-

\*Existen 6 órdenes que solo se administró 1 ciclo por causas Ajenas a la prescripción.

## DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por enfermedades malignas en Cuba y es la primera causa en incidencia de cáncer (54,6, tasa cruda, en hombres y 25,6 en mujeres). Su índice de curabilidad es bajo y cerca del 90 % de los pacientes mueren antes de los 5 años.<sup>6</sup> La similitud numérica entre uno y otro sexo que se resalta en este trabajo, se explica por la selección de las prescripciones médicas de forma espontánea y no a una distribución asignada, existiendo una correspondencia entre los grupos de edades y el Registro de Cáncer que plantea el predominio de las edades superiores de la vida, lo que se puede vincular con los factores causales del cáncer de pulmón, fundamentalmente el tabaquismo, ya que en Cuba fuma cerca del 40 % de la población adulta.<sup>6,7</sup>

Muestra coincidencia el tipo histológico del tumor con respecto a la literatura, ya que el número mayor de los casos seleccionados, está relacionado con los de tipo células no pequeñas y las etapas de diagnóstico III y IV, que significa diagnósticos en etapas avanzadas, por tanto, existe una posibilidad elevada de un mal pronóstico en su curabilidad. Esta afirmación no es posible realizarla hasta tanto no se diseñen estudios para ello y se resuelva el problema detectado del mal llenado de las prescripciones. En el trabajo actual se encontró que en 6 de los casos existieron datos sin completar, resultado coincidente con uno anterior realizado en el INOR donde en 17 de 43 órdenes médicas no se reflejó la etapa clínica del tumor.<sup>8</sup>

El comportamiento de los esquemas de tratamiento fue correcto en todas las órdenes estudiadas, sin embargo, solo en 26 órdenes se indicó el esquema carboplatino/etopósido, según se establece en las guías de tratamiento del INOR. Se prescribieron 19 esquemas que no están incluidos en estas, aunque dichas indicaciones son correctas y aceptadas en el ámbito internacional, lo que no provoca un daño directo a los pacientes.<sup>7</sup> Los ciclos de tratamiento poseen un comportamiento lógico para la selección natural de las órdenes revisadas. Resultados similares a los

obtenidos en este estudio se describen en uno realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre de Madrid y en otro del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. España, publicados en el 2004 y 2008, respectivamente.<sup>9,10</sup>

De los 64 problemas que no se reportaron en la orden médica y que se clasificaron como errores sin daño tipo B, el error se produjo, pero no alcanzó al paciente. Por encontrarse los datos como el peso, la etapa clínica etc., relacionados en el documento oficial de cada paciente, la historia clínica hospitalaria, el error clasifica con esta nomenclatura, que de no existir esta clasificaría como de daño tipo C por ser fundamentales para el éxito de la terapéutica. Cuando se hace referencia a los 19 casos que no tuvieron adherencias a las guías de tratamiento, se clasificaron como errores sin daño tipo C, porque aunque el error alcanzó al paciente, no le causó daño<sup>2</sup> ya que las normas internacionales establecen estos esquemas como eficaces.

En las 8 órdenes médicas que no se indicó el AUC, se clasifican como errores potenciales tipo A, por las circunstancias elevadas que esta omisión conllevaría a causar error.

Durante la elaboración de la mezcla citostática y por la validación farmacéutica que evitó que el error llegara al paciente, la no variación de las dosis en los diferentes ciclos se clasificó como error potencial A, por ser peligroso en extremo, ya que el cálculo de la dosis depende de la creatinina del paciente, que a su vez evitaría la ocurrencia del efecto adverso de trombocitopenia (dosis dependiente) que posee el carboplatino.<sup>2-4</sup>

Se puede concluir que el proceso de validación farmacéutica se convierte en un punto clave para evitar que la gravedad potencial de los posibles errores en la prescripción llegue al paciente y mejorar así la seguridad de este.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbaricca MA, Menéndez AM. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios, Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citostáticos. Ginebra: OPS/OMS; Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología No. 5.10, Octubre, 1997.
2. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la Beca Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp (Madrid)*. 2003;27(3):137-49.
3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Martindale. The Complete Drug Reference. 35 ed. CD-ROM. London: Pharmaceutical Press; 2007.
4. Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK. Dosificación de carboplatino: sesgo por sexos y estimaciones inexactas del porcentaje de filtración glomerular. *Eur J Cancer (Edición Española)*. 2002;2:125-32.
5. García Palomo M, Castellanos Clemente Y, Díez Fernández R, Martínez Sesmero JM, Iglesias AM, Bolanos, B. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Getafe. Madrid. 1 Hospital Virgen de la Salud. Análisis retrospectivo de la dosificación de carboplatino y relación con su toxicidad en pacientes oncológicos. *Farm Hosp*. 2007;31(4):218-22.

6. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. [citado 2010 Feb 05]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2010/04/anuario-2009e3.pdf>
7. Juan C. Collado Otero, José L. Guerra Mesa, José M. Vázquez González, Fernando Areces Delgado, Sofía Alsina Sarmientos, Ceferina Rodríguez Vilorio, Jorge J. Marinello Guerrero AR. Larrinaga E, Flores Rodríguez E, Guarnaluse Brooks R. Guías de diagnóstico y tratamiento en Oncología. Cáncer de pulmón. La Habana: INOR; 2007.
8. Arbesú MA, Fernández M, Areces F. Pilotaje en la detección de errores de prescripción de citostáticos. Rev Cubana Farm. 2004; 38(3). [citado 2010 Feb 05]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152004000300006&lng=es&nrm=iso&tling=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152004000300006&lng=es&nrm=iso&tling=es)
9. Goyache Goñi MP, Vicario Zubizarreta MJ, García Rodríguez MP, Cortijo Cascajares S, Esteban Gómez MJ, Herreros de Tejada A. Errores de prescripción en citostáticos: análisis de sus causas y propuestas para prevenirlos Farm Hosp. 2004; 28(5): 361-70.
10. Garzas-Martín MC, López-Malo MD, Abellón J, Fernández García Ruiz I, Isla Tejera B. Validación farmacéutica y detección de errores de prescripción de antineoplásicos en pacientes oncohematológicos. Farm Hosp. 2008; 32(5): 286-9.

Recibido: 30 de noviembre de 2010.

Aprobado: 9 de enero de 2011.

Lic. *María Antonieta Arbesú Michelena*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). 29 y F, El Vedado, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [marbesu@infomed.sld.cu](mailto:marbesu@infomed.sld.cu)